

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)

STEUERUNG DER SCHLUNDRINNENMOTORIK DURCH TRANSMITTER BEIM KALB

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Jürg Marti

Tierarzt

von Zürich und Engi/GL

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. E. Scharrer, Referent
Prof. Dr. U. Braun, Korreferent

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft



Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)

STEUERUNG DER SCHLUNDRINNENMOTORIK DURCH TRANSMITTER BEIM KALB

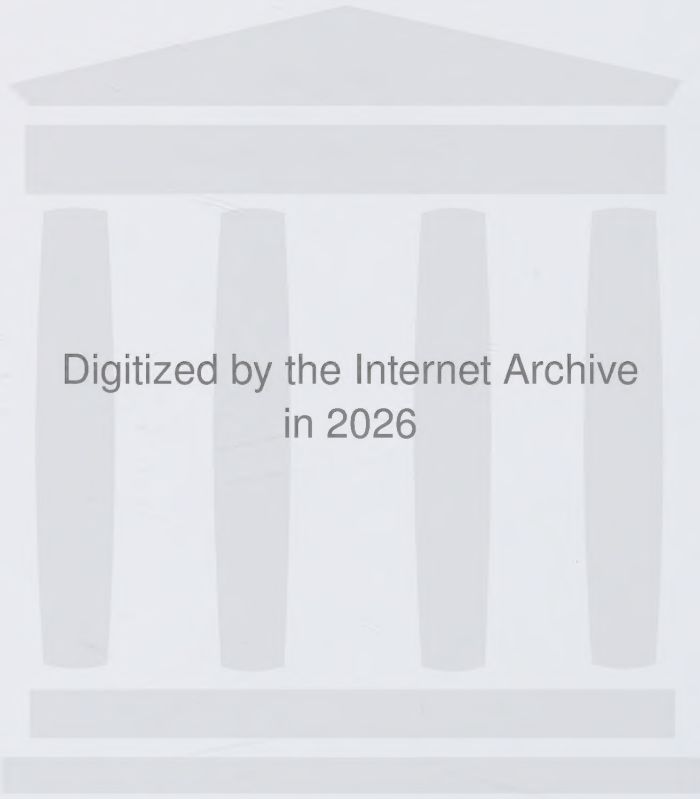
Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
J ü r g M a r t i
Tierarzt
von Zürich und Engi/GL

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. E. Scharrer, Referent
Prof. Dr. U. Braun, Korreferent

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft

gewidmet
meinen Katzen
Tobias und Chou-chou



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATUR	
2.1.	Die Kontraktion der glatten Muskulatur	2
2.2.	Das regulatorische System	3
2.2.1.	Das vegetative Nervensystem	3
2.3.	Die Rezeptoren	5
2.4.	Die Anatomie der Schlundrinne	8
2.4.1.	Nomenklatur	8
2.4.2.	Morphologie	8
2.4.3.	Histologie	10
2.5.	Die Physiologie der Schlundrinne	11
2.5.1.	Funktion	11
2.5.2.	Kontraktion der Schlundrinne in vivo	12
2.5.3.	Steuerung der Schlundrinnenmotorik	13
3.	METHODIK	16
3.1.	Untersuchungsmaterial	16
3.2.	Nährlösung	16
3.3.	Messtechnik	17
3.4.	Versuchsablauf	17
3.5.	Verwendete Pharmaka	18
3.6.	Auswertung	19
4.	ERGEBNISSE	20
4.1.	Effekt von Acetylcholin (ACh) auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne	20

4.2.	Effekt von Katecholaminen auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne	22
4.2.1.	Bodenmuskulatur	22
4.2.2.	Lippenmuskulatur	30
4.3.	Effekt von Dopamin auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne	30
4.4.	Effekt von Histamin und Serotonin auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne	33
4.5.	Effekt von Neurotensin auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne	33
4.6.	Effekt von Substanz P auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne	34
4.7.	Effekt von vasoaktivem intestinalen Polypeptid (VIP) auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne	38
5.	DISKUSSION	40
6.	ZUSAMMENFASSUNG	44
7.	LITERATURVERZEICHNIS	46

1. EINLEITUNG

Die physiologische Bedeutung der Schlundrinne beim saugenden Wiederkäuer besteht darin, eine direkte Verbindung zwischen Oesophagus und Labmagen herzustellen, so dass die aufgenommene Milch unter Umgehung des Pansens direkt in den Labmagen gelangt. Trotz dieser wichtigen Funktion ist die Schlundrinnenmotorik noch nicht vollständig erforscht. Die wenigen Arbeiten, die darüber erschienen sind, enthalten zudem oft widersprüchliche Angaben.

Klinisch kommt der Schlundrinne eine grosse Bedeutung zu, denn das vor allem in Mastbetrieben häufige Krankheitsbild der "chronischen Indigestion der Saugkälber" ist auf eine Dysfunktion der Schlundrinne zurückzuführen (38).

Auch bei erwachsenen Tieren ist ein funktionierender Schlundrinnenreflex von Bedeutung für die Verabreichung von Medikamenten, welche zu therapeutischen bzw. prophylaktischen Zwecken rasch und ohne mikrobielle Transformation in den Labmagen gelangen müssen (24).

Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe von in vitro-Versuchen den Einfluss und die Wirkungsweise verschiedener Neurotransmitter und Hormone auf die Schlundrinnenmuskulatur zu untersuchen.

2. LITERATUR

2.1. Die Kontraktion der glatten Muskulatur

Analog zur quergestreiften Muskelzelle und zur Herzmuskelzelle ist die Kontraktion der glatten Muskelzelle vom intrazellulären Calciumspiegel abhängig. Man nimmt heute an, dass Ca^{++} an Calmodulin gebunden wird, wodurch eine Proteinkinase aktiviert wird. Diese führt zu einer spezifischen Phosphorylierung von Myosin. Das phosphorylierte Myosin reagiert mit Actin in der Weise, dass unter Spaltung von ATP in $\text{ADP} + \text{P}_i$ eine Kontraktion stattfindet (Abb. 1).

Bei fallendem intrazellulärem Ca-Spiegel wird Myosin durch eine spezifische Phosphatase dephosphoryliert, wodurch die Interaktion der kontraktilen Proteine nicht mehr ablaufen kann und es zu einer Muskelrelaxation kommt (41).

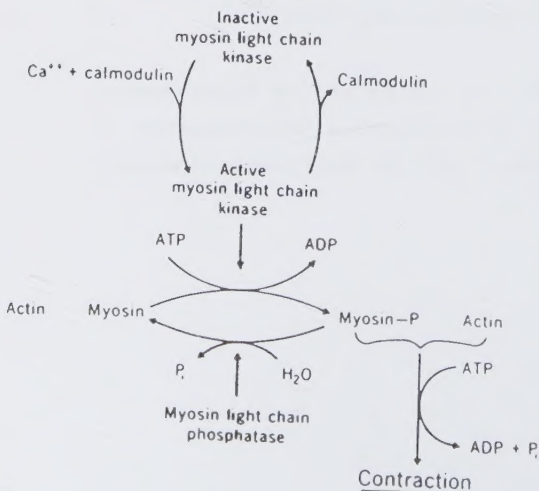


Abb. 1
Kontraktion der glatten Muskulatur aus
"Gastrointestinal Physiology" von
Johnson L.R., 1985
(12)

Die Herkunft der zur Auslösung der Kontraktion führenden Calcium-Ionen ist noch nicht restlos geklärt. Calcium-Ionen werden überwiegend aus dem Extrazellulärraum in die glatte Muskulatur eingeschleust. Ca^{++} -speichernde, membrangebundene Caveoli sowie das sarkoplasmatische Retikulum, welche als Depots von Calcium in der quergestreiften Muskulatur gelten (11), sind in der glatten Muskelzelle wenig ausgebildet.

2.2. Das regulatorische System

Das das Nervensystem und das Endokrinium umfassende regulatorische System ist der Integrator des Organismus. Es nimmt innere und äussere Reize auf, verarbeitet sie und veranlasst den Organismus daraufhin zu einer Reaktion auf den Reiz. Dadurch lässt das regulatorische System den Organismus in Wechselwirkung mit der Umwelt treten. Der Befehl zur Reaktion wird vom regulatorischen System dabei immer durch chemische Substanzen ans ausführende Organ vermittelt.

2.2.1. Das vegetative Nervensystem

Der Gastrointestinaltrakt wird durch das vegetative Nervensystem innerviert.

Das vegetative Nervensystem wird in ein extrinsisches und in ein intrinsisches Nervensystem unterteilt. Das extrinsische Nervensystem gliedert sich in Sympathicus und Parasympathicus. Sowohl der Sympathicus als auch der Parasympathicus weisen prä- und postganglionäre Nervenfasern auf.

Beim Parasympathicus - im Falle der Schlundrinne verlaufen die betreffenden Fasern im N. vagus - nehmen die präganglionären Fasern hauptsächlich mit Zellen des enterischen Nervensystems Kontakt auf. Beim Sympathicus leiten die postganglionären Fasern ihre Impulse hauptsächlich an Elemente des enterischen Nervensystems weiter. Einige Fasern enden aber auch direkt an Muskelzellen.

Das intrinsische System stellt ein Geflecht von Nervenzellen dar. Die Neurone innervieren nicht nur Zielzellen, sondern nehmen auch Kontakt mit anderen Neuronen auf und fungieren auch als Rezeptorzellen. Obschon das intrinsische System Verbindungen mit dem übrigen Nervensystem hat, besitzt es eine gewisse Autonomie. Es wurde deshalb auch als Gehirn des Magendarmtraktes bezeichnet (35).

Der Transmitter aller präganglionären Nervenfasern wie auch der postganglionären Fasern des Parasympathicus ist Acetylcholin (ACh). Der Ueberträgerstoff der postganglionären sympathischen Fasern ist Noradrenalin.

Einen Spezialfall bildet die sympathische Innervierung der Nebenniere. Hier reichen die präganglionären Fasern bis ins Zielorgan selbst und dieses kann als modifiziertes postganglionäres sympathisches Neuron gesehen werden. Die Nebenniere schüttet, wenn Aktionspotentiale den präganglionären Fasern entlanglaufen, Adrenalin und Noradrenalin aus. Diese Katecholamine gelangen dann über den Blutweg ans Ziel, und fungieren damit als Hormone.

Neben Acetylcholin und Noradrenalin gibt es im vegetativen Nervensystem noch andere Neurotransmitter. Auch die sogenannten regulatorischen Peptide, von denen zwei, Sub-

stanz P und vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP), in der Schlundrinne nachgewiesen wurden (14), gehören zu dieser Gruppe.

2.3. Die Rezeptoren

Rezeptoren sind Membran-Proteine von Effektorzellen, mit denen die Transmitter in eine spezifische Wechselwirkung treten und von denen aus sie die Funktion der Effektorzellen aktivieren oder hemmen. Bei der Bindung der Transmitter an die Rezeptoren kommt es zu einer Konformationsänderung der Rezeptoren, weshalb man heute bei der Rezeptorbesetzung nicht mehr vom Schloss-Schlüssel-Prinzip, sondern vom Hand-Handschuh-Prinzip spricht (16).

Beim glatten Muskel gibt es eine Vielzahl verschiedener Rezeptoren. Der Rezeptorbesatz der glatten Muskulatur variiert von Organ zu Organ (11). Der Rezeptor ist nur der Empfänger für ein chemisches Signal: Mit anderen Worten heisst dies, die Wirkung, die ein Stoff entfaltet, wird nicht durch den Rezeptor selbst festgelegt, sondern durch die Art der Verknüpfung des Rezeptors mit den Prozessen der Zelle. Die aus einer Bindung eines Agonisten an den Rezeptor resultierende Wirkung kann also von Gewebe zu Gewebe durchaus variieren (11). Im folgenden werden als Beispiele die adrenergen Rezeptoren kurz besprochen.

Bei den Rezeptoren, welche die Katecholamine spezifisch binden, spricht man von adrenergen Rezeptoren, die man in α_1 - und α_2 - sowie in β_1 - und β_2 -Rezeptoren unterteilen kann. Die Unterteilung in α - und β -Rezeptoren basiert auf der verschiedenen Affinität von Noradrenalin, Adrenalin und Isoprenalin zu den Rezeptoren. Dabei rea-



gieren α -Rezeptoren am stärksten auf Noradrenalin, während Isoprenalin nur auf β -Rezeptoren wirkt. Adrenalin nimmt eine Mittelstellung ein (27).

Weil die Wirkung einer Substanz durch die Art der Verknüpfung des betreffenden Rezeptors mit den Prozessen der Zelle festgelegt wird, haben, je nachdem ob α - oder β -Rezeptoren aktiviert werden, dieselben Transmitter je nach Organ oft eine unterschiedliche Wirkung. Oft hat eine Substanz über α - und β -Rezeptoren gegenteilige Wirkung.

Die Art der Verknüpfung von α - bzw. β -Rezeptoren mit den molekularbiologischen Prozessen der Zelle ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

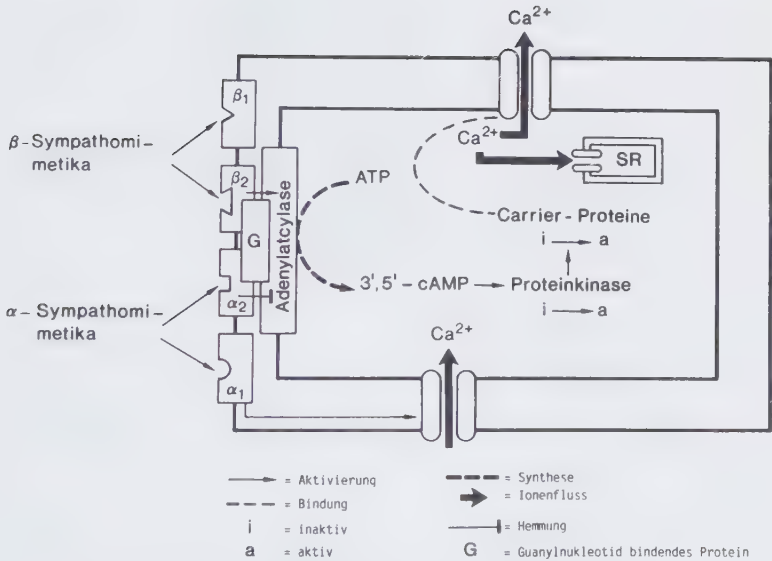


Abb. 2 Verknüpfung von α - bzw. β - Rezeptoren mit den molekularbiologischen Prozessen der Zelle, vereinfacht nach Forth et al., 1983 (10)

2.4. Die Anatomie der Schlundrinne

2.4.1. Nomenklatur

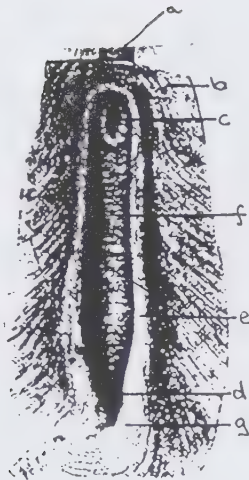
Im deutschen Sprachraum existieren zwei Synonyme für Schlundrinne, nämlich Magenrinne (25) und Speiserinne (15). Obschon diese Ausdrücke eigentlich dem lateinischen Sulcus ventriculi entsprechen, werden sie meist dem Sulcus reticuli gleichgesetzt (so auch in dieser Arbeit). Korrekt, aber ungebräuchlich, ist die Unterteilung nach Berg, der den Sulcus ventriculi in eine Haubenrinne (Sulcus reticuli) und in eine Psalterrinne (Sulcus omasi) aufteilt (3).

2.4.2. Morphologie

Die Schlundrinne (Sulcus reticuli) ist ein überwiegend aus glatter Muskulatur bestehendes Gebilde in der Haubenwand, das von der Cardia zum Orificium reticulo-omasicum reicht.

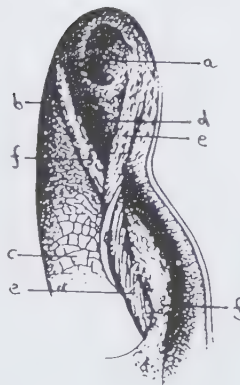
Die Schlundrinne besteht aus zwei Lippen (Labium sinistrum bzw. dextrum) und dem Rinnenboden (Fundus sulci reticuli), der zwischen linker und rechter Lippe liegt (Abb. 3a). Die Lippen umfassen die Cardia von dorsal und ziehen die Haubenwand entlang nach kaudo-ventral (7). Beim Verschluss der Schlundrinne verdrehen sie sich spiralg umeinander, wobei die rechte Lippe über die linke zu liegen kommt (Abb. 3b). Beide Lippen gehen in den Haubenpsaltersphincter über.

Abb. 3a
Offener Sulcus
reticuli beim
Rind bzw. Kalb
(15)



- a) Oesophagus
- b) Muskulatur der
Haube und Scheitel
der Muskelschleife
- c) Cardia
- d) Psalterhaubenöffnung
- e) Längsmuskulatur der
beiden Schlundrinnen-
lippen
- f) Quermuskelschicht
des Schlundrinnenbodens
- g) Uebergang der Musku-
latur der Schlundrinnen-
lippen ineinander, wo-
bei sie die Psalter-
öffnung umfasst

Abb. 3b
Teilweise ge-
schlossener
Sulcus reticuli
beim Rind bzw.
Kalb (25)



- a) Cardia
- b) Atrium ruminis
- c) Reticulum
- d) Sulcus reticuli
- e) Labium dextrum
- f) Labium sinistrum
- g) Uebergang zum
Sulcus omasi

2.4.3. Histologie

Histologisch ist die Schlundrinne fast gleich aufgebaut wie die übrige Haubenwand.

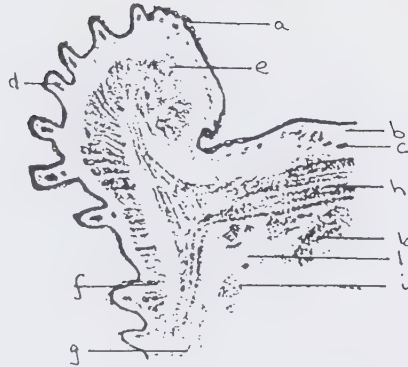
Die Schleimhaut weist ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel auf. Infolge der Haftung von Futter- und Farbstoffen reicht die Farbe von milchig-gelb bei Milchkälbern über grün bis grau-schwarz beim erwachsenen Rind. In der Nähe der Haubenpsalteröffnung befinden sich einige dicke, verhornte, etwa 0,5 cm hohe, "vogelkrallenähnliche" Papillen (Papillae unguiculiformes) (25). Unter dem Epithel befindet sich die Lamina propria, welche dick, derb und drüsenlos ist und einige lymphoretikuläre Ansammlungen enthält. Die Submucosa besteht aus sehr viel Bindegewebe.

Die Tunica muscularis ist in der Schlundrinne sehr stark ausgeprägt. Im Rinnenboden befindet sich unter der Submucosa eine starke glattmuskuläre Querschicht. Sie geht zum grössten Teil in die Haubenwand über; ein dünnes Blatt biegt aber in die Lippen der Rinne ein und endet an deren Längsmuskelstrang (15). Unter dieser Querschicht verlaufen einzelne Muskelfaserbündel in Längsrichtung. Sie bestehen sowohl aus glatter als auch aus quergestreifter Muskulatur. Die quergestreiften Fasern sind als Ausläufer der Oesophagusmuskulatur anzusehen und kommen nur im ersten Drittel der Schlundrinne vor (15).

In den Lippen verläuft eine starke Muskelschicht in Längsrichtung. Im ersten Drittel enthält sie auch vereinzelt quergestreifte Muskelfasern aus dem Oesophagus. Sie geht kaudal in den Haubenpsaltersphincter über (15).

Abb. 4

Querschnitt durch eine Lippe und einen Teil des Bodens der Schlundrinne des Schafes (nach Krölling und Grau, 1962)



a) Plattenepithel b) Propria mucosae c) Muscularis mucosae d) deren Bündel in den Falten der Schlundrinne
 e) Längsmuskulatur der Lippen im Querschnitt, die in die innere Muskelschicht der Haube übergeht f) Haubenwand
 g) äussere Muskelschicht der Haube, die in die Quermuskelschicht des Bodens der Rinne übergeht h) Quermuskelschicht i) und k) Längsmuskelschicht des Schlundrinnenbodens aus glatter und quergestreifter Muskulatur (k) bestehend l) Fettgewebe

2.5. Die Physiologie der Schlundrinne

2.5.1. Funktion

Die Funktion der Schlundrinne wurde wohl am treffendsten von Leroy (17) beschrieben: "Die Schlundrinne ist mit einer "Weiche" vergleichbar, die die Nahrung unter Umgehung des Pansens direkt in den Labmagen leiten kann" und Mikhail (20) ergänzt: "Dieser Vorgang ist von ihrem Kontraktionszustand abhängig." Diese Ansicht wurde aber bereits von Faber im 17. Jahrhundert vertreten (9).

2.5.2. Kontraktion der Schlundrinne in vivo

Die Kontraktion der Schlundrinne ist zweiphasig (4, 7, 24, 29, 30, 32).

Zuerst nähern sich die Lippen, welche vor der Kontraktion schlaff und leicht trennbar sind, einander an; gleichzeitig verkürzen sich die Lippen. Nach einer kurzen Pause folgt dieser Verkürzung eine viel kompliziertere Bewegung, bei welcher die Lippen sich einstülpen und sich um eine Achse verdrehen, welche entlang der rechten Lippe verläuft. Diese Drehbewegung verlagert die Mucosa des Reticulums zusammen mit der rechten Lippe über die Rinne, wodurch ein Kanal entsteht (7). Beide Bewegungsphasen zusammen benötigen nach Comline und Titcher 3-5 s, selten bis 10 s, wobei jede der Bewegungen die halbe Zeit beanspruchen soll (7). Nach Seren sind die beiden Phasen kaum voneinander zu unterscheiden (32).

Dass sich die Schlundrinne, zumindest beim erwachsenen Tier, unter Mithilfe des benachbarten Reticulums besser verschliessen kann, stellten Newhook und Titcher (22, 23) sowie Kay und Ruckebusch (13) fest. Die genannten Autoren beobachteten, dass der Verschluss der Schlundrinne mit einer vorübergehenden Inhibition der Haubenpannenmotorik einhergeht, die offenbar unabhängig vom Füllungszustand des Labmagens ist (29, 30). Der Sinn dieser Inhibition der Vormagenkontraktion liegt nach den genannten Autoren darin, die gleichzeitige Kontraktion der Vormägen und der Schlundrinne zu verhindern.

2.5.3. Steuerung der Schlundrinnenmotorik

Die Motorik der Schlundrinne wird wahrscheinlich durch das ZNS, das intrinsische Nervensystem und humoral gesteuert. Während die humoralen Mechanismen für die Steuerung der Schlundrinnenmotorik nicht untersucht sind, liegen über die nervale Steuerung einige Resultate vor.

Dabei sind vor allem die Arbeiten von Newhook und Titchen hervorzuheben, die die früheren Untersuchungsergebnisse in neuerer Zeit auch zusammengefasst haben (24, 37).

Das erste Mal beschrieb Wester 1926, dass die Motorik der Schlundrinne reflektorisch gesteuert wird (42). Vier Jahre später wies er nach, dass orale und pharyngale Chemorezeptoren existieren, die den Schlundrinnenreflex auslösen (43). Er postulierte, dass vor allem Proteine und eventuell Salze in der Milch, aber auch wässrige Lösungen von Kochsalz und Natriumbicarbonat zu einer Kontraktion der Schlundrinne führen. Ueber dieses Thema erschienen in der Folgezeit weitere Arbeiten. So beschrieben Watson und Jarrett den positiven Effekt von Kupfersalzen auf die Kontraktion der Schlundrinne des Schafes (40). Riek, der den Einfluss vieler Salze auf die Kontraktion der Schlundrinne beim Kalb untersuchte, fand, dass Kupfersalze bei dieser Spezies weniger wirksam sind als beim Schaf (28). Smith et al. fand eine Kontraktion der Schlundrinne nach der Verabreichung von Zinksalzen (33).

Watson und Jarrett wiesen auch Mechanorezeptoren in der hinteren Maulhöhle nach, die den Schlundrinnenreflex auslösen können (40).

Dass der Reflex nach dem Entwöhnen antrainiert werden kann und die mit dem Saugen und Schlucken verbundenen Stimuli dann nicht mehr nötig sind, bewiesen Orsskov et al. 1970 (26).

Welche Leitungsbahnen am Reflex beteiligt sind, wurde einerseits mittels Durchtrennung bzw. Stimulation bestimmter Nerven, andererseits mittels Verabreichung bestimmter Transmitter untersucht. Erstmals führten Comline und Titchen solche Versuche an dezerebrierten Kälbern durch (7). Sie fanden dabei heraus, dass der N. laryngeus cranialis der einzige Nerv ist, der afferente Fasern enthält, deren Stimulation regelmässig Schlucken und eine Kontraktion der Schlundrinne zur Folge hatte. Eine Aufhebung der Schlundrinnenkontraktion konnte durch Stimulation des N. glossopharyngeus sowie des N. abomasalis bewirkt werden (7). Als efferente Bahn diente für den Schlundrinnenreflex fast ausschliesslich der dorsale Vagusast (7, 21, 22).

Comline und Titchen beobachteten zwar eine Inhibition der Schlundrinnenkontraktion nach Injektion von Noradrenalin und Adrenalin, leiteten daraus jedoch keine direkte sympathische Innervation der Schlundrinne ab (7). Newhook und Titchen stellten fest, dass beim Saugen Flüssigkeit nach intravenöser Injektion von 5-40 $\mu\text{g/kg}$ Adrenalin nach wie vor ins Abomasum gelangt (22, 23). Arbeiten über die Existenz von α - und β -Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Schlundrinne liegen nicht vor. Derartige Rezeptoren wurden jedoch in der glatten Muskulatur des Pansens (8, 19) und des Orificium reticulo-omasicum nachgewiesen (36).

Ferner ist festzuhalten, dass - wie Comline (7) es formulierte - die Kontraktion der Schlundrinne Teil einer koordinierten Serie von Reflexantworten ist. Dieser Sachverhalt wurde später von McBride et al. näher untersucht (18), der das Zusammenspiel von Schlundrinnenkontraktion und Erschlaffung des Orificium reticulo-omasicum charakterisierte. Allerdings funktioniert der Schlundrinnenreflex auch dann, wenn der mit dem Schlundrinnenreflex gekoppelte Schluckreflex ausgeschaltet wird (7).

Ueber die intrinsische sowie die humorale Kontrolle der Schlundrinnenmotorik liegen bis heute kaum Arbeiten vor. Zu erwähnen sind allerdings die Untersuchungen von Kitamura (14). Kitamura hat in der Schlundrinne Nervenfasern, welche Peptide, wie Substanz P und vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) enthalten, nachgewiesen.

Auch Umweltfaktoren, wie Alter des Tieres, Temperatur und Art der aufgenommenen Flüssigkeit, Art der Flüssigkeitsverabreichung sowie psychische und konstitutionelle Faktoren des Tieres beeinflussen über das zentrale Nervensystem die Motorik der Schlundrinne (20, 39).

3. METHODIK

3.1. Untersuchungsmaterial

Die Muskelproben wurden von geschlachteten Mastkälbern (ca. 150 kg) unabhängig von deren Rasse und Geschlecht am Städtischen Schlachthof Zürich entnommen. Die Zeitdauer von der Tötung bis zur Eviszeration betrug 15 min. Nach der Entnahme wurde die Schlundrinne mit gekühlter Nährlösung abgespült und in gekühlte Nährlösung (3-4°C) verbracht. Während des zehnminütigen Transportes ins Labor wurde das Gewebe mit einer Mischung von 95% O₂ und 5% CO₂ begast. Im Labor wurde die Schleimhaut stumpf abpräpariert und Muskelstreifen von 4x20 mm zugeschnitten.

3.2. Nährlösung

Als Nährlösung diente eine täglich frisch hergestellte modifizierte, Ca²⁺-reiche und Mg²⁺-arme Tyrode-Lösung mit folgender Zusammensetzung:

NaCl	140 mmol/l	NaHCO ₃	10,0 mmol/l
KCl	2,68 mmol/l	NaH ₂ PO ₄ ·1H ₂ O	0,43 mmol/l
CaCl ₂ ·2H ₂ O	3,60 mmol/l	Glucose	5,56 mmol/l
MgCl ₂ ·6H ₂ O	0,54 mmol/l		

NaHCO₃ wurde vor dem Fertigstellen der Lösung 30 min mit CO₂ begast, um den pH auf 7,4 einzustellen.

Während des Versuchs wurde die Nährlösung dauernd mit einer Mischung von 95% O₂ und 5% CO₂ begast.

3.3. Messtechnik

Zur Erfassung der Muskeltätigkeit wurden isotonische Messungen durchgeführt, d.h. es wurde die Längenänderung der Muskulatur bei konstanter Kraft gemessen. Die isotonische Messanordnung wurde der isometrischen vorgezogen, weil die Schlundrinnenmuskulatur in vivo eher isotonisch als isometrisch arbeitet.

Für die Versuche wurden folgende Apparate verwendet:

- Isoliertes Organbad nach Hoechst
- Hebelaufnehmer B Typ 368
- 2-Kanal-Brücken-Verstärker Typ 301
- Graphitec Multicorder MC 6621

Alle Apparate stammten von der Firma Hugo Sachs Elektronik KG, March b. Freiburg, BRD.

3.4. Versuchsablauf

Die präparierten Muskelstreifen wurden mit einer Seidenfadenschlinge (silk black 2/0 VSP der Firma SSC) am Boden des Reaktionsgefäßes im Organbad (37°C) fixiert. Das andere Ende wurde mit einem Seidenfaden am Hebelaufnehmer befestigt, dessen Gleichgewichtslage den momentanen Kontraktionszustand des Muskelstückes anzeigte. Das Muskelstück wurde sodann mit 2g vorbelastet und begast. Nach etwa einer Stunde erreichten die Muskelstreifen einen konstanten Tonus. Erst danach begann der eigentliche Versuch mit der Zugabe der verschiedenen zu prüfenden Substanzen. Diese wurden mit einer Pipette ins Reaktionsgefäß überführt und nach einer Wirkungsdauer, die je nach Substanz

verschieden lang war, mit Nährlösung ausgewaschen, bis die Ausgangslänge wieder erreicht war. Die momentane Gleichgewichtslage des Muskelstreifens wurde von einem Hebelaufnehmer, der als Ohm'sche Vollbrücke arbeitet, registriert. Die Impulse wurden über einen Brücken-Verstärker geleitet und auf einem Schreibgerät kontinuierlich aufgezeichnet.

Als erste Substanz wurde immer Acetylcholin zugegeben, welches als Testsubstanz zur Beurteilung der Funktions-tüchtigkeit der Muskelpräparate diente.

3.5. Verwendete Pharmaka

- Acetylcholinium chloratum (Dispersa Hettlingen, CH)
- Adrenalinum tartaricum (Siegfried Zofingen, CH)
- Atropinum sulfuricum (Siegfried Zofingen, CH)
- Dopamin-HCl (SIGMA St. Louis, USA)
- Histamindihydrochlorid (SIGMA St. Louis, USA)
- 5-Hydroxytryptamin, Creatinin-Sulfat-Komplex (SIGMA St. Louis, USA)
- N-Isopropyl-DL-Noradrenalin-hydrochlorid (EGA-Chemie Steinheim, BRD)
- Metoprolol-(+)-Tartrat (SIGMA St. Louis, USA)
- Noradrenalinum tartaricum (Siegfried Zofingen, CH)
- Phentolamin-HCl (CIBA-GEIGY Basel, CH)
- Propranolol-Hydrochlorid (Imperial chemical industries PLC Macclesfield, GB)
- Substanz P (SIGMA St. Louis, USA)
- Tetrodotoxin (Calbiochem San Diego, USA)
- Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) (SIGMA St. Louis, USA)
- Yohimbinium chloratum (SIGMA St. Louis, USA)

3.6. Auswertung

Da die Muskelfasern im Boden und in den Lippen der Schlundrinne anatomisch anders verlaufen, wurden Muskelpräparate aus dem Bereich des Bodens und der Lippen der Schlundrinne getrennt untersucht.

Die Ergebnisse der Versuche wurden, soweit dies die Anzahl der Versuche erlaubte, mit dem Friedmann-Test sowie mit dem Folgetest nach Nemenyi statistisch ausgewertet. Als Signifikanzschwelle wurde dabei $p = 0,05$ festgelegt.

Zu beachten ist ferner, dass die im Ergebnisteil aufgeführten Kontraktionsamplituden die nach der Verstärkung mit dem Faktor 6,25 vom Schreibgerät aufgezeichneten Amplituden repräsentieren.

4. ERGEBNISSE

4.1. Effekt von Acetylcholin (ACh) auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne

ACh verursachte eine konzentrationsabhängige Kontraktion sowohl der Muskulatur des Bodens als auch der Muskulatur der Lippen der Schlundrinne. In einer Konzentration von $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l löste ACh immer eine Kontraktion aus. Abbildung 5 gibt den typischen Kurvenverlauf der Kontraktionen der Boden- bzw. der Lippenmuskulatur nach Zugabe von $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l, $5,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l und $55,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l ACh in die Badlösung wieder.

In Tabelle 1 sind die Mittelwerte mit dem Standardfehler des Mittelwertes der Kontraktionsamplituden der Boden- bzw. der Lippenmuskulatur angegeben.

Tabelle 1: Einfluss von ACh auf die glatte Muskulatur des Bodens bzw. der Lippen 1 min nach Zugabe zum Muskelbad

ACh-Konzentration (10^{-6} mol/l)	Kontraktionsamplitude (mm) ¹⁾		
	Boden (n=9)	Lippen (n=7)	Gruppe
1,1	8,7 $\pm$ 4,5	5,7 $\pm$ 2,6	a
5,5	18,9 $\pm$ 8,0	20,8 $\pm$ 9,8	b
55,0	41,7 $\pm$ 11,7	52,2 $\pm$ 17,5	c

1) 6,25 mm entsprechen einer Verkürzung des Muskelstreifens um 1 mm

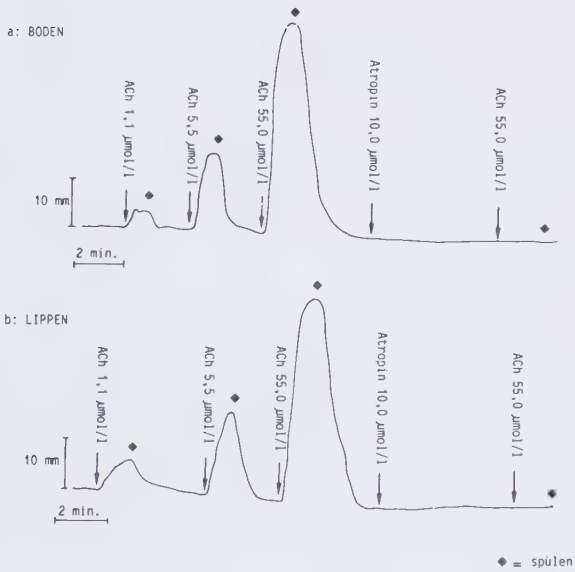


Abb.5 Einfluss von Acetylcholin auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne

Die Friedmann-Analyse ergab bei einer Signifikanzschwelle von $p = 5 \cdot 10^{-2}$ einen signifikanten Unterschied in der Amplitude zwischen Gruppe a und c (Tabelle 1), und zwar bei der Lippenmuskulatur mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 9 \cdot 10^{-4}$ und bei der Bodenmuskulatur mit einer solchen von $p \leq 10^{-4}$.

Nach der Zugabe von Atropin konnte mit ACh keine Kontraktion mehr hervorgerufen werden (Abb. 5).

4.2. Effekt von Katecholaminen auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne

4.2.1. Bodenmuskulatur

Die beiden Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin führten am Boden der Schlundrinne zu einer konzentrationsabhängigen Kontraktion (Abb. 6). Die Form der durch die beiden Katecholamine ausgelösten Kontraktionskurven war fast identisch. Adrenalin schien generell eine etwas stärkere Wirkung zu haben als Noradrenalin (Tab. 2).

Tabelle 2: Einfluss von Noradrenalin bzw. Adrenalin auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne, 2 min nach Zugabe zum Muskelbad

Katecholamin-Konzentration (10^{-6} mol/l)		Kontraktionsamplitude (mm) ¹⁾ n = 8	Gruppe
Noradrenalin	1,1	6,3 $\pm$ 2,9	a
	5,5	22,5 $\pm$ 7,9	b
	55,0	64,1 $\pm$ 14,2	c
		n = 8	
Adrenalin	1,1	22,1 $\pm$ 7,5	a'
	5,5	41,5 $\pm$ 11,4	b'
	55,0	84,5 $\pm$ 17,0	c'

¹⁾ s. Tabelle 1, Anmerkung 1)

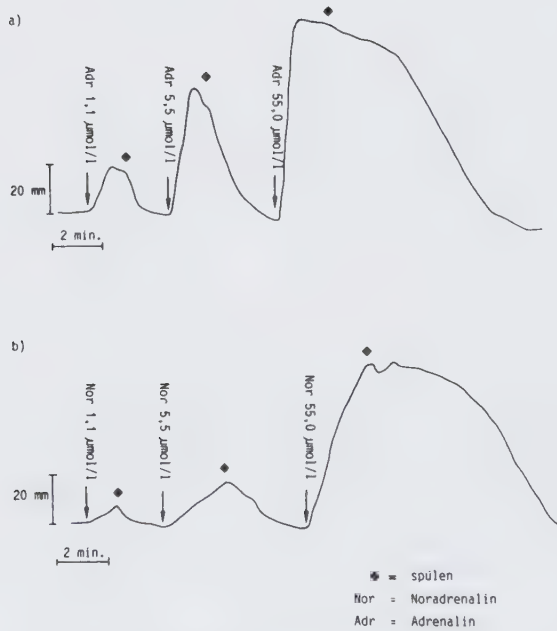


Abb.6 Einfluss von Adrenalin (a) bzw. Noradrenalin (b) auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne

Auch für die beiden Katecholamine ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe a und c ($p \leq 4 \cdot 10^{-4}$) bzw. zwischen Gruppe a' und c' ($p \leq 9 \cdot 10^{-4}$) (Tabelle 2). Bei der Inkubation der Bodenmuskulatur mit dem α -Blocker Phentolamin ($3 \cdot 10^{-6}$ mol/l) blieben die durch Noradrenalin bzw. Adrenalin hervorgerufenen Kontraktionen (n=6) aus (Abb. 7). Auch bei der Inkubation der Muskelstreifen mit dem α_2 -Blocker Yohimbin ($2 \cdot 10^{-5}$ mol/l) blieben die beiden Katecholamine wirkungslos (n=7). Andererseits bewirkte das α_2 -Mimetikum Clonidin ebenfalls eine Kontraktion der Bodenmuskulatur (n=3) (Abb. 8).

Die Kontraktion der Bodenmuskulatur nach Zugabe von Noradrenalin bzw. Adrenalin zum Muskelbad konnte auch mit Atropin ($60,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l) vollkommen aufgehoben werden (n=5) (Abb. 9).

Tetrodotoxin ($3,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l), ein Blocker der nervalen Erregungsleistung, hatte dagegen keinen Einfluss auf die durch Noradrenalin bzw. Adrenalin hervorgerufenen Kontraktionen der Bodenmuskulatur (n=5) (Abb. 10).

Nach Blockade der β -Rezeptoren mit $1 \cdot 10^{-5}$ mol/l Propranolol kam es unter Einwirkung der Katecholamine zu einer Zunahme der durch α -Stimulation hervorgerufenen Kontraktion der Bodenmuskulatur (n=3) (Abb. 11). Nach diesem indirekten Nachweis von inhibitorischen β -Rezeptoren in der Bodenmuskulatur wurden diese mit Hilfe des β -Sympathomimetikums Isoprenalin auch direkt nachgewiesen. Isoprenalin führt zu einer Abnahme der durch ACh hervorgerufenen Kontraktion der Muskelstreifen (n=6) (Abb. 12). Diese Re-

duktion der Kontraktion konnte durch Inkubation der Muskelstreifen mit $55,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l Metoprolol (β_1 -Blockade) teilweise (n=5), nach der Inkubation mit $55,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l Propranolol ($\beta_1 + \beta_2$ -Blockade) vollkommen aufgehoben werden (n=5) (Abb. 12). Der gleiche Kurvenverlauf ergab sich auch, wenn das β -Mimetikum Isoprenalin durch Noradrenalin bzw. Adrenalin ersetzt wurde und die α -mimetische Wirkung dieser Substanzen zuerst mit einem α -Blocker unterdrückt wurde.

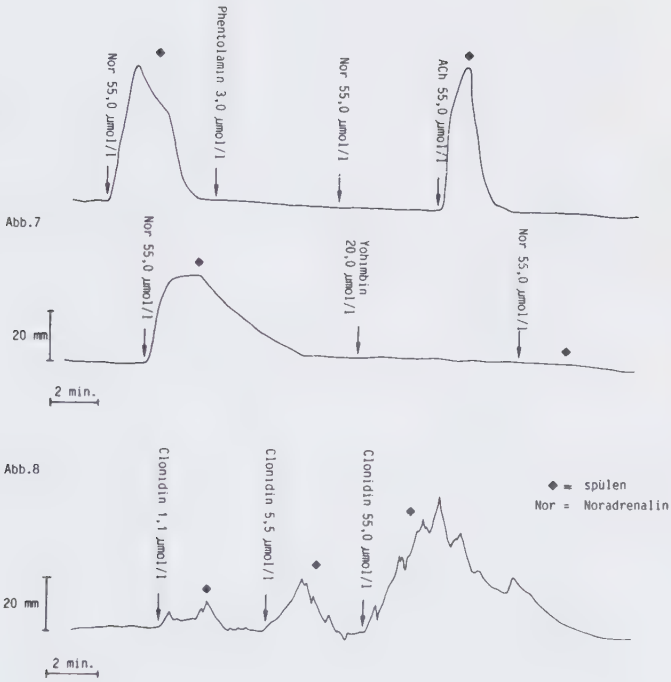


Abb. 7 Einfluss von Noradrenalin auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne vor und nach Blockade der α - Rezeptoren

Abb. 8 Einfluss des α - Sympathomimetikums Clonidin auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne

Abb. 9

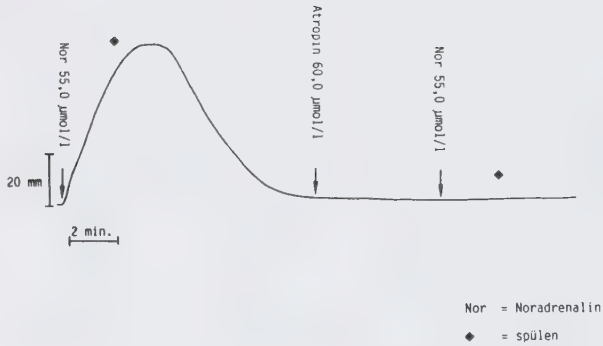


Abb. 10

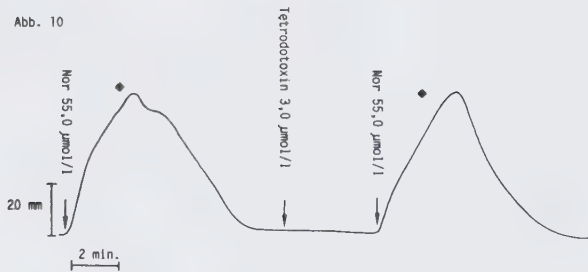


Abb. 9 Einfluss von Noradrenalin auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne vor und nach Zugabe von Atropin zum Muskelbad

Abb. 10 Einfluss von Noradrenalin auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne vor und nach Zugabe von Tetrodotoxin zum Muskelbad

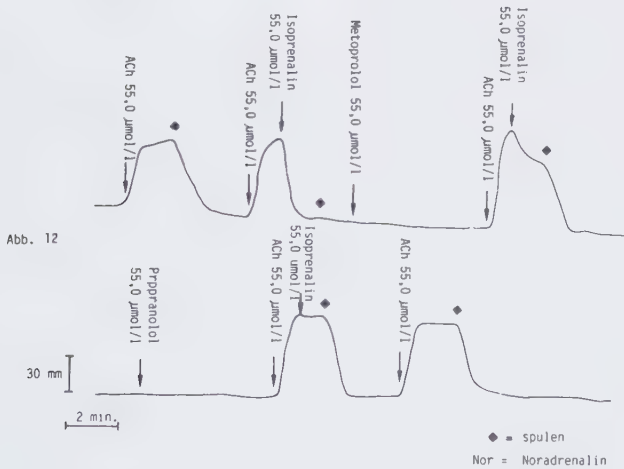
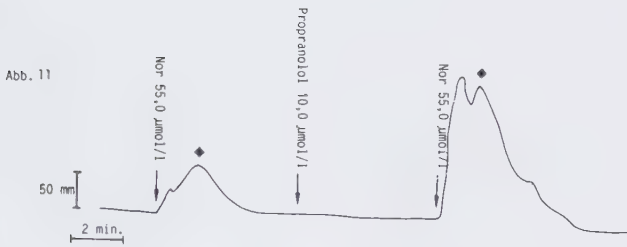


Abb. 11 Einfluss von Noradrenalin auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne vor und nach Blockade der β - Rezeptoren

Abb. 12 Einfluss des β - Sympathomimetikums Isoprenaline auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne vor und nach Blockade der β_1 - bzw. $\beta_1 + \beta_2$ -Rezeptoren

4.2.2. Lippenmuskulatur

An den Lippen der Schlundrinne vermochten die Katecholamine keine Kontraktion hervorzurufen ($n = 6$) (Abb. 13), was auf ein Fehlen von α -Rezeptoren hindeutet. Einer etwaigen Ueberdeckung einer über α -Rezeptoren vermittelten Kontraktion durch die gleichzeitige Erregung von β -Rezeptoren wurde durch Inkubation der Muskelstreifen mit Propranolol vorgebeugt (Abb. 13).

Die Existenz von β -Rezeptoren an der Lippenmuskulatur konnte, ähnlich wie an der Bodenmuskulatur, durch Zugabe von $55,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l Isoprenalin nachgewiesen werden ($n = 7$). Auch in diesem Fall bewirkte Isoprenalin eine Reduktion der durch ACh hervorgerufenen Kontraktion (Abb. 14). Dieser relaxierende Effekt von Isoprenalin auf die Lippenmuskulatur konnte mittels Metoprolol ($5,5 \cdot 10^{-4}$ mol/l) vollkommen aufgehoben werden ($n = 7$).

4.3. Effekt von Dopamin auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne

Dopamin löste an der Muskulatur des Bodens der Schlundrinne eine konzentrationsabhängige Kontraktion aus (Tabelle 3), die mit Phentolamin vollständig blockiert werden konnte (Abb. 15, Seite 37).

Tabelle 3: Einfluss von Dopamin auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne, 2 min nach Zugabe zum Muskelbad

Dopamin-Konzentration (10^{-6} mol/l)	Kontraktionsamplitude (mm) ¹⁾ n = 6	Gruppe
55,0	8,8 $\pm$ 5,1	a
275,0	25,2 $\pm$ 10,5	b
550,0	38,8 $\pm$ 10,8	c

1) s. Tab. 1, Anmerkung 1)

Abb. 13

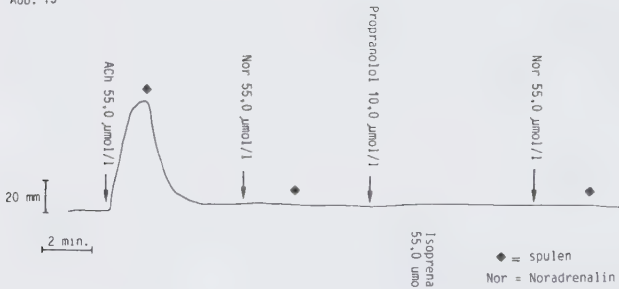


Abb. 14

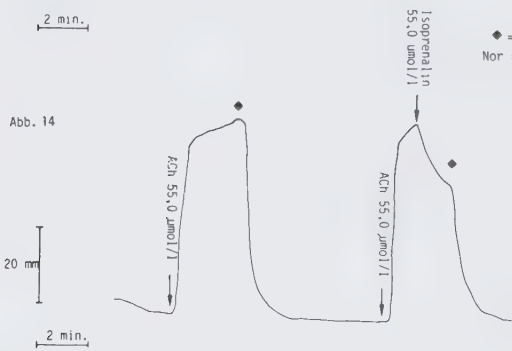


Abb. 13 Einfluss von Noradrenalin auf die glatte Muskulatur der Lippen der Schlundrinne vor und nach Blockade der β -Rezeptoren

Abb. 14 Einfluss des β -Sympathomimetikums Isoprenaline auf die glatte Muskulatur der Schlundrinnenlippen

Die Friedmann-Analyse ergab bei einer Signifikanzschwelle von $p = 5 \cdot 10^{-2}$ einen signifikanten Unterschied in der Amplitude zwischen Gruppe a und c.

An den Lippen war kein Effekt von Dopamin nachweisbar (n=5).

4.4. Effekt von Histamin und Serotonin auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne

Sowohl an der Boden- als auch an der Lippenmuskulatur kam es nach Zugabe von $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l bis $32 \cdot 10^{-4}$ mol/l Serotonin (n=6) zum Muskelbad weder zu einer Kontraktion noch zu einer Relaxation.

Nach Zugabe von Histamin ($1,1 \cdot 10^{-6}$ bis $2,8 \cdot 10^{-4}$ mol/l zum Muskelbad wurde an der Boden- und an der Lippenmuskulatur weder eine koordinierte Kontraktion noch eine koordinierte Relaxation ausgelöst (n=7). Es kam jedoch am Boden in 3, an den Lippen in 4 Fällen zu unkoordinierten Einzelzuckungen.

4.5. Effekt von Neurotensin auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne

Neurotensin in einer Konzentration von $1,0 \cdot 10^{-9}$ bis $5,0 \cdot 10^{-7}$ mol/l hatte weder am Boden noch an den Lippen der Schlundrinne einen Effekt (n=7).

4.6. Effekt von Substanz P auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne

Das Neuropeptid Substanz P führte in einer Konzentration von $1,0 \cdot 10^{-7}$ mol/l immer zu einer Kontraktion der Muskulatur des Schlundrinnenbodens ($7,8 \pm 8,2$ mm, $n = 7$). In niedrigeren Konzentrationen war Substanz P unwirksam.

Nach Zugabe von $3,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l Tetrodotoxin zum Muskelbad kam es zu einer Verringerung der durch Substanz P hervorgerufenen Kontraktion (Tabelle 4) (Abb. 16).

Tabelle 4: Verringerung der durch Substanz P hervorgerufenen Kontraktion der Muskulatur des Schlundrinnenbodens nach Zugabe von $3,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l Tetrodotoxin zum Muskelbad

Nr. des Präparates	Kontraktion (mm) ¹⁾	
	Substanz P ($2,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l)	Substanz P ($2,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l) nach TTX ($3,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l)
1	5,0	1,0
2	15,0	14,0
3	6,0	2,0
	$8,7 \pm 3,2$	$5,7 \pm 4,2$

1) s. Tab. 1, Anmerkung 1)

Nach Verabreichung von Atropin kam es ebenfalls zu einer Verringerung der Kontraktionen der Bodenmuskulatur nach Substanz P (Tabelle 5) (Abb. 16).

Tabelle 5: Verringerung der durch Substanz P hervorgerufenen Kontraktion der Muskulatur des Schlundrinnenbodens nach Zugabe von $6,0 \cdot 10^{-7}$ mol/l Atropin zum Muskelbad

Nr. des Präparates	Kontraktion (mm) ¹⁾	
	Substanz P ($2,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l)	Substanz P ($2,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l) nach Atropin ($6 \cdot 10^{-7}$ mol/l)
1	22,5	12,0
2	19,0	7,0
3	29,0	16,0
	$23,5 \pm 2,9$	$11,7 \pm 2,6$

1) s. Tab. 1, Anmerkung 1

An der Muskulatur der Lippen der Schlundrinne wirkte Substanz P gleich wie an der Muskulatur des Bodens der Schlundrinne. Auch hier kam es nach Zugabe von Substanz P zu einer Kontraktion, die mit Tetrodotoxin teilweise aufgehoben werden konnte (Tab. 6). Diese Ergebnisse müssen jedoch durch weitere Versuche abgesichert werden.

Tabelle 6: Verringerung der durch Substanz P hervorgerufenen Kontraktion der Muskulatur der Schlundrinnenlippen nach Zugabe von $3,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l Tetrodotoxin zum Muskelbad

Nr. des Präparates	Kontraktion (mm) ¹⁾	
	Substanz P ($2,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l)	Substanz P ($2,5 \cdot 10^{-6}$ mol/l) nach TTX ($3,0 \cdot 10^{-6}$ mol/l)
1	10,0	8,0
2	2,0	0,5
3	1,5	0,5
4	2,0	0,0
	$3,9 \pm 2,0$	$2,3 \pm 1,1$

¹⁾ s. Tab. 1, Anmerkung 1

Abb. 15

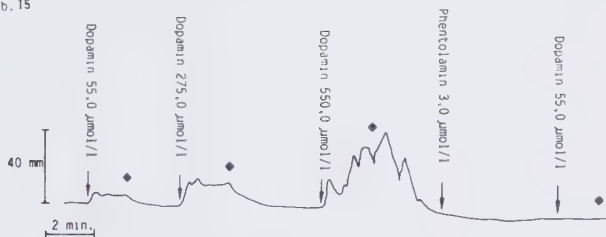


Abb. 16



Abb. 17

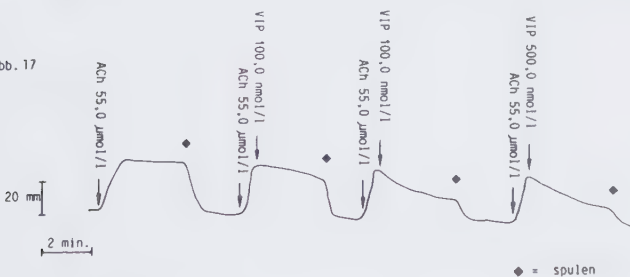


Abb. 15 Einfluss von Dopamin auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne vor und nach der α -Rezeptoren

Abb. 16 Einfluss der Substanz-P auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne vor und nach Zugabe von Atropin zum Muskelbad

Abb. 17 Einfluss von VIP auf die glatte Muskulatur des Bodens der Schlundrinne

4.7. Effekt von vasoaktivem intestinalen Polypeptid (VIP) auf die glatte Muskulatur der Schlundrinne

Ein variables Verhalten zeigte die Muskulatur nach Zugabe von VIP zum Muskelbad. Es wurden fünf Muskelpräparate vom Schlundrinnenboden getestet.

Dabei kam es nach Zugabe von VIP bei zwei Präparaten nach 2 min zu einer nicht konzentrationsabhängigen Verringerung der durch ACh hervorgerufenen Kontraktion (Tabelle 7).

Bei zwei weiteren Präparaten wurde eine konzentrationsabhängige Verringerung der durch ACh hervorgerufenen Kontraktion ausgelöst (Abb. 17, Tabelle 7) und ein Stück zeigte überhaupt keine Reaktion nach der Zugabe von VIP zum Muskelbad (Tabelle 7).

Tabelle 7: Reduktion der durch ACh ($55 \cdot 10^{-6}$ mol/l) hervorgerufenen Kontraktionen des Schlundrinnenbodens, 2 min nach Zugabe von VIP in das Muskelbad

Präparat-Nr.	VIP-Konzentration (10^{-6} mol/l)	Reduktion der ACh-Kontraktion (%)
1	0,01	41,2
	0,1	33,2
	0,5	38,0
2	0,01	15,2
	0,1	18,7
	0,5	13,8
3	0,01	28,0
	0,1	31,4
	0,5	41,3
4	0,01	27,2
	0,1	32,3
	0,5	39,3
5	keine Reaktion	

An den Lippen wirkte VIP in einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-7}$ mol/l in 3 von 6 Fällen relaxierend (n = 6).

5. DISKUSSION

An der Regulation der Schlundrinnenmotorik sind wahrscheinlich verschiedene Systeme (Nervensysteme, Hormone) beteiligt. Es wurde am lebenden Tier verschiedentlich gezeigt, dass sowohl das parasympathische als auch das sympathische Nervensystem auf die Schlundrinnenmotorik einen Einfluss haben. Die komplexe Reaktionsweise der Schlundrinne lässt zudem vermuten, dass ausser dem vegetativen Nervensystem noch weitere Faktoren am störungsfreien Funktionieren der Schlundrinne beteiligt sein müssen. Ueber die Rolle von Hormonen, im speziellen von regulatorischen Peptiden, bei der Regulation der Schlundrinnenmotorik, liegen bis heute aber erst wenig Beobachtungen vor (20, 22).

Das Ziel dieser Arbeit war es, mit Hilfe von in vitro-Ver suchen den Einfluss und die Wirkungsweise verschiedener Neurotransmitter und Hormone auf die Schlundrinnenmuskulatur zu untersuchen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Acetylcholin sowohl an der glatten Muskulatur des Bodens als auch an derjenigen der Lippen eine dosisabhängige, exzitatorische Wirkung hat. Bereits in einer Konzentration von $1,1 \cdot 10^{-6}$ mol/l rief ACh eine Kontraktion hervor. Es ist bekannt, dass der Vagus den Verschluss der Schlundrinne hauptsächlich über Acetylcholin als Transmitter der postganglionären parasympathischen Fasern vermittelt und damit an der direkten Ueberleitung der Milch vom Oesophagus in den Labmagen massgebend beteiligt ist (7, 21, 22, 23, 24, 37). Die Tatsache, dass sich sowohl die Boden- als auch die Lippenmuskulatur der Schlundrinne unter Einwirkung von ACh kontrahiert, spricht dafür, dass ein vollkommener Schluss der Schlund-

rinne durch eine Kontraktion sowohl der Boden- als auch der Lippenmuskulatur zustandekommt. Es ist deshalb verständlich, dass eine Verabreichung von Atropin in vivo zu einem Ausfall des Schlundrinnenreflexes führt (7, 24).

Die unterschiedliche Kontraktionshöhe der verschiedenen Präparate bei gleicher ACh-Konzentration ist sicherlich teilweise auf die Verschiedenheit der Präparate in bezug auf den Faserverlauf zurückzuführen. Analoges gilt für die relativ grosse Streuung der Kontraktionsamplituden bei Zugabe anderer Substanzen zum Muskelbad.

Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wirkten gleichsinnig, nämlich auf die Muskulatur des Bodens anscheinend über α_2 -Rezeptoren kontrahierend, über β -Rezeptoren dagegen relaxierend. Die Wirkung über α_2 -Rezeptoren scheint dabei zu überwiegen. Da dieser Effekt durch Atropin vollständig aufgehoben, durch Tetrodotoxin aber nicht beeinflusst wurde, scheint die Wirkung der Katecholamine mittels α_2 -Rezeptoren über eine Stimulierung der Acetylcholin-Freisetzung aus postganglionären, parasymphatischen Nervenfasern abzulaufen. An den Lippen verursachten die Katecholamine über β -Rezeptoren eine Relaxation. Ein von α -Rezeptoren ausgehender Effekt war hier nicht nachweisbar, was auf ein Fehlen dieser Rezeptoren an der Lippenmuskulatur hindeutet.

Die durch die Katecholamine ausgelöste Kontraktion der Bodenmuskulatur ging nach dem Spülen langsamer zurück als die durch ACh hervorgerufene Kontraktion. Dies mag damit zusammenhängen, dass ACh durch die Cholinesterase rasch gespalten wird, während die Katecholamine in viel geringerem Umfang enzymatisch transformiert werden.

Physiologisch könnte die Bedeutung der Katecholamine darin liegen, die Wirkung des ACh an der Bodenmuskulatur zu verstärken. Die gleichzeitige Aktivierung des Parasympathicus und Sympathicus während der Futteraufnahme passt zu dieser Hypothese (34).

Es ist somit denkbar, dass die Katecholamine unter physiologischen Bedingungen den Verschluss der Schlundrinne beim Saugen über α_2 -Rezeptoren mitbedingen, unter pathologischen Bedingungen jedoch bei starker Aktivierung des Sympathicus über β -Rezeptoren den Verschluss der Schlundrinne beeinträchtigen und so zum klassischen Krankheitsbild der "chronischen Indigestion der Saugkälber" führen. Zur Klärung dieser Hypothese muss in weiteren Versuchen die Konzentrationsabhängigkeit der kontrahierenden und erschlaffenden Wirkung der Katecholamine detailliert miteinander verglichen werden.

Dopamin wirkte in den von uns verabreichten Dosen (55,0 bis 550,0 $\mu\text{mol/l}$) genau wie die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin auf die Muskulatur des Bodens über α -Rezeptoren kontrahierend. Ob es sich dabei ebenfalls um einen über α_2 -Rezeptoren vermittelten indirekten Effekt handelt, muss in weiteren Untersuchungen abgeklärt werden.

Serotonin ($1,1 \cdot 10^{-6}$ bis $3,2 \cdot 10^{-3}$ mol/l), Histamin ($1,1 \cdot 10^{-6}$ bis $5,0 \cdot 10^{-4}$ mol/l) und Neurotensin ($1,0 \cdot 10^{-9}$ bis $5,0 \cdot 10^{-7}$ mol/l) haben an der Muskulatur der Schlundrinne offensichtlich keinen Angriffspunkt.

Die nach der Zugabe von Substanz P zum Muskelbad an der Boden- bzw. Lippenmuskulatur aufgetretenen Kontraktionen sowie die durch VIP ausgelöste Relaxation dürfte von physiologischer Bedeutung sein, da kürzlich Substanz P- und VIP-

haltige Nervenfasern in der Muskulatur der Schlundrinne nachgewiesen wurden (14).

Substanz P und VIP könnten somit die primär durch ACh und die Katecholamine gesteuerte Schlundrinnenmotorik exzitatorisch bzw. inhibitorisch modulieren.

Dass ACh und Substanz P eng zusammenwirken, zeigt auch die Tatsache, dass die durch Substanz P ausgelösten Kontraktionen durch Atropin um die Hälfte reduziert werden konnten; das heisst also, dass Substanz P entweder selbst direkt über ACh-Rezeptoren wirken kann oder dass es die betreffenden Nervenendigungen zur Ausschüttung von ACh anregen kann. Diese beiden Wirkungsmechanismen von Substanz P wiesen Bartho et al. (1, 2) an der Longitudinalmuskulatur des Meerschweinchen-Ileums nach. Da Tetrodotoxin die durch Substanz P hervorgerufene Kontraktion ähnlich reduzierte wie Atropin, dürfte Substanz P teilweise über eine Stimulierung der ACh-Freisetzung wirken. Der Umstand, dass Substanz P auch in Gegenwart von Atropin bzw. des die Erregung von Nervenfasern blockierenden Tetrodotoxins eine Kontraktion der Schlundrinnenmuskulatur auszulösen vermochte, spricht für eine zusätzliche Wirkung dieses Peptids, die möglicherweise auf der Aktivierung eines Substanz P-spezifischen Rezeptors der glatten Muskelzelle basiert.

Die Wirkung von VIP erfolgt über VIP-spezifische Rezeptoren der Muskelzellmembran und cAMP als zweitem Boten (31).

Da die Kenntnis der an der Steuerung der Schlundrinnenmotorik beteiligten Transmitter längerfristig Möglichkeiten zur Manipulierung des Schlundrinnenreflexes eröffnen dürften, sind die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse wahrscheinlich indirekt auch von klinischer Relevanz.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Motorik der Schlundrinne unterliegt einer reflektori-
schen Steuerung. Der Schlundrinnenreflex wird beim Saugen
durch Stimulierung oraler und pharyngealer Rezeptoren aus-
gelöst. Dabei fungiert ACh als wichtigster Transmitter für
die Erregungsübertragung von efferenten Vagusfasern auf
die glatte Muskulatur der Schlundrinne. Inwieweit Katecho-
lamine und Neuropeptide für die Steuerung der Schlundrin-
nenmotorik eine Rolle spielen, ist noch weitgehend unge-
klärt. Es wurden daher entsprechende Untersuchungen an vom
Boden und von den Lippen der Schlundrinne des Kalbes stam-
menden Muskelstreifen durchgeführt. Dabei wurde die isoto-
nische Kontraktion der Muskelstreifen registriert. Es
wurden folgende Ergebnisse erhalten:

1. Acetylcholin wirkte, wie zu erwarten, auf die Muskula-
tur des Bodens und der Lippen kontrahierend.
2. Die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin wirkten
auf die Muskulatur des Bodens über α_2 -Rezeptoren an-
scheinend indirekt kontrahierend, über β -Rezeptoren
an der Muskulatur direkt relaxierend, wobei die Wirkung
über α_2 -Rezeptoren im untersuchten Konzentrationsbe-
reich zu überwiegen schien. An den Lippen bewirkten die
Katecholamine über β -Rezeptoren eine Relaxation. Ein
von α -Rezeptoren ausgehender Effekt war in diesem
Fall nicht nachweisbar.
3. Dopamin bewirkte an der Muskulatur des Bodens über
 α -Rezeptoren eine Kontraktion. An den Lippen zeigte
Dopamin keine Wirkung.

4. Histamin, Serotonin und Neurotensin waren sowohl an der Muskulatur des Bodens als auch an derjenigen der Lippen im allgemeinen wirkungslos.
5. Substanz P löste bereits in einer Konzentration von $1,1 \cdot 10^{-7}$ mol/l an der Muskulatur des Bodens eine Kontraktion aus, die durch Atropin und durch Tetrodotoxin teilweise geblockt werden konnte.
Auch an der Muskulatur der Lippen kam es zu einer durch Tetrodotoxin teilweise unterdrückbaren Kontraktion.
6. Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) führte zu einer Verringerung der durch ACh hervorgerufenen Kontraktion. Allerdings konnte dieser Effekt sowohl am Boden als auch an den Lippen nicht bei allen getesteten Präparaten ausgelöst werden.

Nach diesen Ergebnissen dürften ACh, die Katecholamine sowie die Neuropeptide Substanz P und VIP bei der Steuerung der Schlundrinnenmotorik eine Rolle spielen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 BARTHO L., HOLZER P., LEMBECK F., SCOLCSANYI S.,
(1982):
Evidence that the contractile response of the guinea
pig ileum to capsaicin is due to release of substance P.
J. Physiol. 232, 157-167

- 2 BARTHO L., SCOLCSANYI S. (1978):
The site of action of capsaicin in the guinea pig
isolated ileum.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol 305, 75-81

- 3 BERG R. (1982):
Angewandte und topographische Anatomie der Haustiere.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 2. Aufl.

- 4 BORGATTI G., MATSCHER R., BEGHELLI V. (1959):
La funzione del reticolo e della doccia esofagea nella
coordinazione riflessa dell'attività motoria dei presto-
maci.
Arch. Sci. biol. 43, 33-56

- 5 VAN BRUINESSEN-KAPSENBERG E.G., WENSING T., BREUKINK
H.J. (1982):
Indigestionen der Mastkälber infolge fehlenden Schlund-
rinnenreflexes.
Tierärztl. Umschau 7, 515-517

- 6 CHAPMAN H.W., BUTLER D.G., NEWELL M. (1986):
The route of liquids administered to calves by eso-
phageal feeder.
Can. J. Vet. Res. 50, 84-87

- 7 COMLINE R.S., TITCHEN D.A. (1951):
Reflex contraction of the oesophageal groove in young ruminants.
J. Physiol. 115, 210-226

- 8 DUNCAN D.L. (1954):
Responses of the gastric musculature of the sheep to some humoral agents and related substances.
J. Physiol. 125, 475-487

- 9 FABER J. (1651):
zitiert nach Mikhail M. (1986)
Untersuchungen über die Wirksamkeit von Vasopressin auf die Schlundrinnenkontraktion beim erwachsenen Rind und deren Nutzung bei der Behandlung an Durchfall erkrankter Patienten.
Vet. med. Dissertation, Tierärztl. Hochschule Hannover

- 10 FORTH W., HENSCHLER D., RUMMEL W. (1983):
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut, Zürich

- 11 GOLENHOFEN K. (1984):
In: Arbeitsbuch Physiologie Bd. 3, Neurophysiologie,
Herausgeber: Haase J.
Verlag Urban und Schwarzenberg, 2. Aufl.

- 12 JOHNSON L.R. (1985):
Gastrointestinal Physiology 3rd ed.
The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, Princeton

- 13 KAY R.N.B., RUCKEBUSCH Y. (1971):
Movements of the stomach compartements of a young
bull during sucking.
Br. J. Nutr. 26, 301-309

- 14 KITAMURA N., YAMADA J., YAMASHITA T. (1986):
Immunohistochemical study on the distribution of
neuron-specific enolase- and peptid-containing nerves
in the reticulorumen and the reticular groove of
cattle.
J. Comp. Neurol. 248, 223-234

- 15 KROELLING O., GRAU H. (1967):
Die mikroskopische Anatomie der Organe.
Verdauungsapparat, im Lehrbuch der Histologie
und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haus-
tiere, 10. Aufl.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg

- 16 KUENZLE C.C. (1982):
Vegetatives Nervensystem.
Skriptum für die Studenten der Tiermedizin, Zürich

- 17 LEROY A.M. (1964):
La vache laitière.
In: Encyclopédie des connaissances agricoles.
111. Production Animale.
Hachette, Paris

- 18 MCBRIDE B.W., MILLIGAN L.P., TURNER B.V. (1983):
Endoscopic observation of the reticulo-orifice of
cattle.
J. agric. Sci. Camb. 101, 749-750

- 19 VAN MIERT A.S.J.P.A.M., HUISMAN E.A. (1968):
Adrenergic receptors in the ruminal wall of sheep.
J. Pharm. Pharmac. 20, 495-496
- 20 MIKHAIL M. (1986):
Untersuchungen über die Wirksamkeit von Vasopressin
auf die Schlundrinnenkontraktion beim erwachsenen
Rind, und deren Nutzung bei der Behandlung an Durch-
fall erkrankter Patienten.
Vet. med. Dissertation, Tierärztliche Hochschule
Hannover
- 21 NEWHOOK J.C., TITCHEN D.A. (1970):
Radiographic study of the esophageal groove in lambs.
J. Anat. 104, 405
- 22 NEWJOCK J.C., TITCHEN D.A. (1974):
Effects of vagotomy, atropine, hexamethonium and
adrenaline on the destination in stomach of liquids
suckled by milk-fed lambs and calves.
J. Physiol. 237, 415-430
- 23 NEWHOOK J.C., TITCHEN D.A. (1974):
Movements of the caudal thoracic oesophagus and
reticular groove mechanism in lambs.
N.Z. Med. J. 80, 121
- 24 NEWHOOK J.C., TITCHEN D.A. (1976):
Cineradiography of the reticular groove mechanism.
Austr. Vet. J. 52, 132-135

- 25 NICKEL R., SCHUMMER A., SEIFERLE E (1987):
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. 6. Aufl., Bd. 2,
Eingeweide.
Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg
- 26 ØRSKOV E.R., BENZIE D., KAY R.N.B. (1970):
The effects of feeding procedure on closure of the
oesophageal groove in young sheep.
Br. J. Nutr. 24, 785-794
- 27 PALM D., HELLENBRECHT D., QUIRING K. (1987):
Pharmakologie des noradrenergen und adrenergen System.
In: Forth W., Henschler D., Rummel W., Allg. u. spez.
Pharmakologie und Toxikologie, 5. Aufl.
Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut,
Zürich
- 28 RIEK R.F. (1954):
The influence of sodium salts on the closure of the
oesophageal groove in calves.
Austr. Vet. J. 30, 29-37
- 29 RUCKEBUSCH Y., KAY R.N.B. (1971a):
Etude critique de la motricité gastrique chez les
bovins.
Ann. Rech. Vét. 2, 99-136
- 30 RUCKEBUSCH Y., KAY R.N.B. (1971b):
Sur le reflexe de fermeture de la gouttière oesophagienne.
Ann. Biol. Biochim. Biophys. 11, 281-282

- 31 SAID S.I. (1981)
In: Bloom S.R. und Polak J.M., Gut hormones.
Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne,
New York
- 32 SEREN E. (1962):
Diagnostic et traitement des affections des estomacs
des bovines, Bd. 1
Vigot frères éditeurs, Paris
- 33 SMITH B.L., REYNOLDS G.W., EMBLING P.P. (1977):
Zinc solutions and closure of the reticular groove
in sheep.
N.Z.J. Exp. Agricult. 5, 261-263
- 34 STEFFENS. A.B., VON GUGTEN J., GODEKE J., LUITEN G.M.,
STRUBBE J.H. (1986):
Meal-induced increases in parasympathetic and sympa-
thetic activity elicit simultaneous rises in plasma
insulin and free fatty acids.
Physiol. Behav. 37, 119-122
- 35 TACKMANN W. (1979):
Repetitorium der Histologie, 2. Teil: Organe und
Systeme.
Scriptum für die Studenten der Medizin, Berlin
- 36 TITCHEN D.A. (1968):
Adrenergic effector mechanisms in the stomach of
sheep.
J. Pharm. Pharmac. 20, 947-948

- 37 TITCHEN D.A., NEWHOOK J.C. (1975):
Physiological aspects of sucking and the passage of
milk through the ruminant stomach.
In: Proceedings of the 4th International Symposium on
Ruminant Physiology, Herausgeber: Armidele, New England
University Press, 15-29
- 38 DE VISSER N.A.P.C., BREUKINK H.J. (1984):
Pensdrinkers en Kleischijters.
Tijdschr. Diergeneeskde. 109, 800-804
- 39 WATSON R.H. (1941):
Studies on deglutition in sheep: a résumé of obser-
vations on the course taken by liquids through the
stomach of sheep at various ages from birth to four
years.
Austr. Vet. J. 17, 52-58
- 40 WATSON R.H., JARRETT I.G. (1944):
Studies on deglutition in sheep: II. Observations on
the influence of cooer salts and the course taken
by liquids into the stomach of sheep.
Commonwealth of Australia, Council for Scientific
and Industrial Research, Bull. 180, 95-126
- 41 WEISBRODT N.W. (1985):
Regulation: Nerves and smooth muscle.
In: Gastrointestinal Physiology 3rd ed.
Herausgeber: Johnson L.R.
The C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, Princeton

- 42 WESTER J. (1926):
Die Physiologie und Pathologie der Vormägen beim
Rinde.
Ed. Schötz, Berlin
- 43 WESTER J. (1930):
The ruminant reflex in the ox.
Vet. J. (London) 86, 401-410
- 44 WESTER J. (1930):
Die motorische Funktion der Vormägen bei den Wieder-
käuern.
Berl. Tierärztl. Wochenschr. 7, 895-899

DANKSAGUNG

Ganz spezieller Dank gebührt

- Herrn Prof. Dr. E. Scharrer für die Ueberlassung des Themas und die Uebernahme des Referates
- Herrn Prof. Dr. U. Braun für die Uebernahme des Korreferates
- Frau Dr. M. Denac für ihren grossen Einsatz und ihre unermüdliche Hilfe bei der Durchführung der Experimente

Ferner danke ich

- Frau E. Duthaler
- Herrn PD Dr. E. Eggenberger
- Herrn PD Dr. H. Geyer
- Fräulein C. Groier
- Frau A. Hug
- Fräulein G. Kumin
- Fräulein A. Mechsner
- Fräulein C. Oertle
- Frau S. Pletscher
- der Direktion sowie den Fleischschauern des städtischen Schlachthofs Zürich
- Frau J. Smetana

LEBENS LAUF

Marti, Jürg, von Zürich und Engi/GL
geboren am 22. August 1961 in Zürich

- 1968 - 1974 Primarschule in Zürich
- 1974 - 1980 Realgymnasium Rämibühl Zürich (Matura Typ B)
- 1980 - 1985 Studium an der veterinär-medizinischen
Fakultät der Universität Zürich
- 1985 im Herbst, Staatsexamen an der Universität
Zürich
- 1986 - 1987 Assistent am Institut für Veterinär-
Physiologie (Leiter: Prof. Dr. E. Scharrer)
- 1987 - 1988 Assistent an der veterinär-chirurgischen
Kleintierklinik, neurologische Abteilung
(Leiter: Prof. Dr. P.F. Suter)

